

Universitätsspital Zürich  
Departement für Medizinische Radiologie  
Vorsteher: Prof. Dr. med. B. Marincek  
Klinik und Poliklinik Radio-Onkologie  
Direktor: Prof. Dr. U.M. Lütolf

Ospedale Regionale di Bellinzona e Valli  
Istituto Oncologico della Svizzera Italiana  
Divisione di Radio-Oncologia  
Primario: PD Dr. med. I. Ciernik

---

Arbeit unter Leitung von PD Dr. med. I. Ciernik

## **Die Rolle der konsolidierenden Radiotherapie nach Hochdosis- Chemotherapie und autologer Stammzell-Transplantation beim Non-Hodgkin-Lymphom**

### **INAUGURAL-DISSERTATION**

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät  
der Universität Zürich

vorgelegt von  
**Nadine Marion Stanek**  
von Zürich

Genehmigt auf Antrag von Prof. Dr. med. U.M. Lütolf  
Zürich 2008

## **Inhaltsverzeichnis**

1. Zusammenfassung .....	4
2. Einleitung .....	6
2.1. Non-Hodgkin-Lymphom .....	6
2.1.1. Klassifikationen in der Übersicht .....	6
2.2. Therapieoptionen .....	9
2.2.1. Chemotherapie .....	11
2.2.2. Hochdosis-Chemotherapie und Stammzell-Transplantation .....	12
2.2.3. Radiotherapie .....	12
2.2.4. Ansprechen bzw. Nichtansprechen auf die Therapie .....	15
2.2.5. Prognosekriterien .....	15
2.3. Arbeitshypothese .....	17
3. PatientInnen und Methoden .....	18
3.1. Kollektiv (ASCT mit IF-RT) .....	18
3.2. Vergleichskollektiv (ASCT ohne IF-RT) .....	19
3.3. Paarbildung (Matching) .....	20
3.4. Demographische Merkmale .....	21
3.5. Methoden .....	25
4. Resultate .....	27
4.1. Patienten .....	27
4.2. Überlebensdaten .....	28
4.2.1. Overall survival (OS) .....	28
4.2.2. Time to disease recurrence (TTDR) .....	30
4.2.3. Lokalrezidiv .....	31
4.2.4. Lokoregionales Rezidiv .....	32
4.2.5. Systemisches Rezidiv .....	33
4.3. Toxizität .....	34

5. Diskussion .....	37
5.1. Rolle von HDC/ASCT und IF-RT bei der Therapie des NHL.....	37
5.2. Einfluss auf die Rezidivrate.....	37
5.3. Toxizität.....	38
5.4. Resultate anderer Studien .....	38
5.5. Eigene Resultate im Spiegel anderer Arbeiten .....	39
5.6. Bias.....	42
5.7. Konklusion .....	42
6. Literaturverzeichnis .....	44
6.1. Tabellen- und Abbildungsverzeichnis.....	48
7. Verdankungen .....	49
8. Curriculum Vitae.....	50

## 1. Zusammenfassung

Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) sind sowohl chemotherapie- als auch strahlensensibel. Die Hochdosis-Chemotherapie mit autologer Stammzell-Transplantation (autologous stem cell transplantation, ASCT) kommt vor allem bei rezidierten NHL zur Anwendung bzw. bei NHL, die trotz Behandlung mittels mehrerer Chemotherapie-Schemata nicht zur Remission gebracht werden konnten. Trotz dieser Möglichkeiten existiert eine relativ grosse Rezidivrate, in 70-90 % treten die Rezidive an Orten mit vorhergehendem NHL-Befall auf. Daher liegt die Annahme nahe, dass der zusätzliche Einsatz konsolidierender Bestrahlung derjenigen Körperregionen mit der grössten oder symptomatischsten Tumormanifestation im Rahmen der intensivierten Therapie mit Hochdosis-Chemotherapie (HDC) und autologer Stammzell-Transplantation im Hinblick auf Überlebensrate und Rezidivlokalisierung Vorteile mit sich bringen könnte.

Die Annahme, dass eine konsolidierende Radiotherapie (RT) die Rezidivrate nach HDC günstig beeinflusst, wurde mittels einer (retrospektiven) Fall-Kontroll-Studie an 30 Patientinnen und Patienten überprüft. 15 Patienten aus der Radio-Onkologie des Universitätsspitals Zürich, die sich zusätzlich zur Hochdosis-Chemotherapie und autologen Stammzell-Transplantation einer involved-field RT (IF-RT) unterzogen, wurden 15 Patienten mit (nach Histologie (WHO), Stadium, Einsatz der ASCT primär oder bei rezidiertem NHL) vergleichbarer Krankheitsmanifestation gegenübergestellt. Sowohl autologe Stammzell-Transplantation als auch Radiotherapie mussten am Universitätsspital Zürich durchgeführt worden sein, des Weiteren durften Personen mit konsolidierender Radiotherapie vor intensiviertem Therapieregime noch nie in der betroffenen Region bestrahlt worden sein.

Die rezidivfreie Zeit (time to disease recurrence, TTDR) und totale Überlebenszeit (overall survival, OS) unterschieden sich nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen mit einem medianen und durchschnittlichen follow-up von 95 Monaten (85 +/- 47 Monate) bei der Gruppe mit RT (IF-RT) und 34 Monaten (45 +/- 32 Monate) bei der Gruppe ohne RT (non-IF-RT). Die 5-Jahres-Überlebensrate fiel für die Gruppe mit IF-RT mit 79 % und 3 NHL-bedingten Todesfällen leicht besser aus als

für die Gruppe ohne RT mit 65 % und 6 Todesfällen, wobei ein Patient an den Folgen der Chemotherapie verstarb. Bezüglich krankheitsfreiem Überleben unterschieden sich die beiden Gruppen mit 65 % und nur 4 Rezidivereignissen (IF-RT) versus 51 % bei insgesamt 8 Rezidivereignissen (non-IF-RT). Die Rezidiv-Lokalisation war stark beeinflusst durch zuvor angewandte Therapieformen: es zeigte sich eine von 60 % auf 100 % signifikant erhöhte 5-Jahres-Lokalkontrolle nach IF-RT ( $p < 0.003$ ). Die regionale Tumorkontrolle über 5 Jahre konnte bei der Gruppe mit RT von 62 % auf 93 % gesteigert werden ( $p = 0.02$ ). Die Fernrezidiv-Rate zeigte keinen signifikanten Unterschied mit 70 % (IF-RT) bzw. 65% (non-IF-RT) ( $p = 0.7$ ). Hinweise auf eine zusätzliche Toxizität konsolidierender RT bei autologer Stammzell-Transplantation fanden sich nicht.

Wir schliessen, dass die konsolidierende RT bei HDC mit autologer Stammzell-Transplantation die lokale Tumorkontrolle durch Senkung der lokalen und regionalen Rezidivrate erhöhen kann.

## **2. Einleitung**

### **2.1. Non-Hodgkin-Lymphom**

Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) sind definiert als maligne klonale Neoplasien, die von B- oder T-Lymphozyten des lymphatischen Gewebes ihren Ausgang nehmen. 30 % der NHL manifestieren sich leukämisch (=Ausschwemmung von malignen Lymphozyten ins Blut).

Nach der Lokalisation unterscheidet man nodale (in Lymphknoten auftretende) und extranodale (ausserhalb von Lymphknoten, in Organen angesiedelte) NHL.

Histologisch werden langsam fortschreitende, niedrigmaligne NHL bei denen reife lymphatische Zellen das Zellbild dominieren von schnell wachsenden hochmalignen NHL mit blastischen lymphatischen Zellen unterschieden.

#### **2.1.1. Klassifikationen in der Übersicht**

Die Klassifikation der NHL erfolgt nach morphologischen und immunhistochemischen Kriterien, es ko-existieren verschiedene Einteilungsmodi. Am häufigsten wird zur Zeit die WHO-Klassifikation angewandt.

In der Folge sind die beim untersuchten Patientenkollektiv angewandten Klassifikationen (Erstdiagnose zwischen 1986 -2000) aufgeführt. Die Paarbildung erfolgte gemäss WHO-Histologie, wo nötig wurde die ältere histologische Einteilung gemäss Tabelle 1 in die WHO-Klassifikation übersetzt.

##### *R.E.A.L.-Klassifikation:*

Revised European American Lymphoma Classification (1994).

Unterscheidung zwischen Vorläufer B- oder T-Zell-Neoplasien und peripheren B- oder T-Zell-Neoplasien (in Abhängigkeit von der Entwicklungsstufe der Lymphomzellen).

*WHO-Klassifikation:*

World Health Organization Classification (1999).

Die heute angewandte international akzeptierte Version der R.E.A.L.-Klassifikation.

*IWF-"Klassifikation":*

National Cancer Institute's International Working Formula (1982).

Keine eigentliche Klassifikation, eher eine "Übersetzungshilfe" mit Vermittlungsaufgaben zwischen sechs etablierten Klassifikationen.

Unterscheidung dreier Subtypen mit insgesamt zehn verschiedenen Untergruppen, bezeichnet mit den Buchstaben A bis J [1]:

*low-grade* Lymphome A, B und C umfassen kleinzellige und follikuläre NHL,  
*intermediate-grade* Lymphome D, E und F umfassen follikulär-grosszellige und diffuse klein- und grosszellige NHL,

*high-grade* Lymphome H, I und J umfassen immunoblastische, lymphoblastische und Burkitt-NHL [2].

Die nachfolgende Tabelle zeigt eine Gegenüberstellung von WHO-Klassifikation und IWF-Klassifikation.

**Tabelle 1:** Übersicht über WHO- und IWF-Klassifikation [3].

	WHO-Histo	NHL-Typ	IWF
B-Zell-Lymphome (häufiger)	Aggressiv	lymphoblastisches Vorläufer B-Zell-Lymphom (=nicht-leukäm. ALL)	I
		diffuses grosszelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL)	G,H
		Burkitt-Lymphom (in Afrika mit Malaria und EBV)	J
	Indolent	an Follikeln orientiert:- follikuläres Lymphom t (14;18), IgH/bcl-2 gradiert nach Anzahl Zentroblasten in WHO Grad I, II und III	B,C,D
		- Mantelzell-Lymphom (aggressivstes der Indolenten)	E
		- Marginalzonen-Lymphom	A
		diffus : - lymphozyt. B-Zell-Lymphom (B-CLL)	A
		- Haarzell-Leukämie	A
		- lymphoplasmazelluläres Lymphom/ Immunozytom	A
		Multiples Myelom	kein
T-Zell-Lymphome (viel seltener)		T-ALL/Lymphoblastisches Vorläufer T-Zell-Lymphom	I
	leukämisch	Prolymphozyten-T-Zell-Leukämie (analog B-CLL aber aggressiv)	IWF meist nicht sinnvoll
		Adulte T-Zell Leukämie / Lymphom (HTLV-1 positiv)	
		NK-Zell-Leukämie (EBV- positiv)	
		Grosse granuläre Lymphozyten-Leukämie	
	Nodal	pleomorphes peripheres T-Zell-Lymphom (am häufigsten)	
		angio-immunoblastisches Lymphadenopathie-assoziiertes T-Zell-Lymphom	
		anaplastisches grosszelliges T-Zell-Lymphom (CD-30 positiv, sehr gute Prognose)	
	extranodal	kutan: Mycosis fungoides	
		anaplastisches grosszelliges T-Zell- Lymphom der Haut	
		nicht-kutan: nasales NK-Zell-Lymphom	
		Enteropathie-assoziiertes T-Zell-Lymphom (Sprue-assoziiert)	
		hepato-splenisches gamma-/delta-T-Zell-Lymphom	



Die Stadieneinteilung erfolgte nach Ann Arbor.

**Tabelle 2:** Stadieneinteilung der NHL nach Ann Arbor [4].

Stadium	Bedeutung
I	Befall einer einzigen Lymphknotenregion (I) oder eines einzigen extralymphatischen Organs (I E)
II	Befall von zwei oder mehreren Lymphknotenregionen auf der gleichen Seite des Zwerchfells (II) oder zusätzlich eines extralymphatischen Organs (II E)
III	Befall von Lymphknotenregionen beidseits des Zwerchfells (III) oder zusätzlich Befall eines extralymphatischen Organs (III E) oder der Milz (III S) oder beides (III ES)
IV	Diffuser oder disseminierter Befall eines oder mehrerer extralymphatischer Organe mit oder ohne Lymphknotenbefall oder Knochenmarksbefall

Zusätzlich unterscheidet man in Abhängigkeit des klinischen Erscheinungsbildes für alle Stadien:

A keine Allgemeinsymptome

B mit Fieber und/oder Nachtschweiss und/oder Gewichtsverlust von über 10 % innerhalb von 6 Monaten.

## **2.2. Therapieoptionen**

Für die Therapie wird grundsätzlich unterschieden zwischen indolenten (niedrigmalignen) Lymphomen, welche man in lokalisierten Stadien (I,II) bestrahlt, in generalisierten Stadien (III,IV) zuwartet, bis eine Therapie-Indikation vorliegt (zum Beispiel B-Symptome, rasche Progredienz, Organdestruktion, grosse Lymphome mit Beschwerden, hämatopoetische Insuffizienz) und aggressiven (hochmalignen) Lymphomen, bei denen Polychemotherapien mit oder ohne Radiatio zur Anwendung kommen. Bei Krankheits-Persistenz/-Resistenz oder Hochrisiko-Patienten folgt gegebenenfalls eine Stammzell-Transplantation.

**Tabelle 3:** Therapeutisches Vorgehen im Überblick

	Remissionsinduktion	Konsolidation (Festigung der Remission)	Erhaltungstherapie (Verlängerung der Remission)
indolent lokalisiert	RT / Immun-Chemo		
indolent ausgedehnt	Immun-Chemo		Immuntherapie
aggressiv lokalisiert	Chemo- und Immuntherapie	ja *	nein
Aggressiv ausgedehnt	Immun-Chemo		nein

\* IF-RT bei Bulk oder ev. Extranodalem Befall

(Kommentar: Die B-Zell-Lymphome (indolent und aggressiv) erhalten praktisch alle kombinierte Immun-Chemotherapie, d.h. Rituximab-Chemotherapie).

**Tabelle 4:** Therapiemöglichkeiten und Stellenwert der lokalen/systemischen Kontrolle

	Stellenwert lokale Kontrolle	Stellenwert systemische Kontrolle
indolent lokal	+++	(+)
indolent ausgedehnt	(+)	+
aggressiv lokal	++	+++
aggressiv ausgedehnt	(+)	++++

Tendenziell steigt der Stellenwert der Chemotherapie mit zunehmender Aggressivität bzw. systemischer Ausbreitung eines NHL. Die Radiotherapie wird vor allem konsolidierend oder zur lokalen Tumorkontrolle eingesetzt.

### 2.2.1. Chemotherapie

Verschiedene Substanzen bzw. Substanzkombinationen haben sich zur Remissionsinduktion bei den NHL bewährt. Es folgt eine Zusammenstellung der in den untersuchten Patientengruppen (Chemotherapie zwischen 1990 und 2000) am häufigsten vorkommenden Chemotherapeutika und ihrer Wirkungsweise.

*Alkylierende Substanzen* modifizieren chemisch die Basen der DNA, das korrekte Ablesen der Erbinformation wird verunmöglicht (zum Beispiel Cyclophosphamid (Endoxan®), Ifosfamid (Holoxan®), Melphalan (Alkeran®), steriles Carmustin (BCNU®)). *Antimetabolite* werden aufgrund ihrer Strukturähnlichkeit mit Nukleotiden in die DNA-Synthese eingeschleust und hemmen gleichzeitig den enzymatischen Aufbau weiterer Nukleotide. Die Folgen sind verminderte Synthese normaler DNA-Bausteine sowie der Einbau von falschen Bausteinen (beispielsweise Cytarabin (Ara-C, Cytosar®), Methotrexat, Fludarabin (Fludara®)). *Vinca-Alkaloide* sind Mitosespindelgifte (unter anderem Vincristin (Oncovin®)). *Topoisomerase-Inhibitoren* hemmen die Topoisomerase-Enzyme, welche an der Entwindung und Modifikation der DNA-Stränge beteiligt sind (Etoposid (Vepesid®, VP-16)). *Zytostatisch wirksame Antibiotika* führen durch Interkalation und Bildung von Radikalen zur direkten Störung der DNA-Strukturintegrität (z. B. Bleomycin und Doxorubicin (Adriamycin®, Adriblastin®)). *Glukokortikoide* wie Prednison, Prednisolon oder Dexamethason kommen häufig zum Einsatz; ihre Wirkung wird mit einer Apoptose-Induktion bei normalen und pathologisch veränderten lymphatischen Zellen erklärt.

Meist werden bewährte Substanz-Kombinationen eingesetzt. In der NHL-Therapie häufig vorkommend sind unter anderem *CHOP* (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison), *EPOCH* (Etoposid, Prednison, Vincristin, Cyclophosphamid, Doxorubicin) und *VACOP-B* (Vincristin, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Etoposid, Prednison, Bleomycin) [5].

### **2.2.2. Hochdosis-Chemotherapie und Stammzell-Transplantation**

Die Chemotherapie-Erfolgchancen sind abhängig von der möglichen Dosisintensität (Menge der applizierbaren Zytostatika innerhalb einer vorgegebenen Zeit). Bei vielen Zytostatika ist die Knochenmarks-Suppression die dosislimitierende Toxizität. Mit dem Einsatz myeloablativer (man entnimmt vor Chemotherapie die Stammzellen) Hochdosis-Chemotherapie (HDC) gefolgt von autologer (die transplantierten Zellen stammen vom Patienten selbst) Stammzell-Transplantation (autologous stem cell transplantation, ASCT) kann die Dosisintensität gesteigert werden. Die dadurch auch auf das Lymphom ausgeübte Dosismaximierung erhöht die Heilungschancen [6]. Hochdosis-Chemotherapie und Stammzell-Transplantation kommen vor allem bei rezidierten oder primär therapieresistenten Lymphomen zum Einsatz. Verbreitete Substanzkombinationen sind CBV (Cyclophosphamid, BCNU, Etoposid) und BEAM (BCNU, Etoposid, Cytarabinosid, Melphalan) [5]. Trotz dieser Behandlungsmöglichkeit kommt es in vielen Fällen zu Rezidiven.

### **2.2.3. Radiotherapie**

Die Radiotherapie (RT) wird bei den NHL in der Regel lokal eingesetzt. Prinzipiell sind aber zwei Einsatzstrategien bekannt. **A.** Eine Radiotherapie kann systemisch im Rahmen einer Ganzkörperbestrahlung (total body irradiation, TBI) erfolgen. Dabei ist das Ziel (1) die Knochenmarkstoxizität mit Eliminierung des körpereigenen hämatopoetischen Systems, (2) die Konditionierung für eine allogene (die Zellen stammen von einer anderen Person) Stammzell-Transplantation durch reduzierte Bestrahlung in Kombination mit einem insbesondere auf die T-Zell-Funktion Einfluss nehmenden Medikament wie Fludarabine oder (3) die Modulation der Immunantwort durch eine Ganzkörperbestrahlung in tiefen Dosen. **B.** Beim Einsatz lokal limitierter Radiotherapie ist in der Regel die zytotoxische Eigenschaft der ionisierenden Strahlung gefragt. Dabei unterscheidet man drei Vorgehensweisen, „extended field“, „involved field“ und „iceberg“. (1) Extended field: Hier werden zusätzlich zum befallenen Gebiet auch nicht-befallene benachbarte Regionen in die Bestrahlung miteinbezogen. Diese Technik ist im Zeitalter der wirksamen Chemotherapeutika verlassen, da diese Form der Radiotherapie mit signifikanten

Langzeitnebenwirkungen belastet ist. Einzig beim Hodgkin Lymphom kann im Falle eines Rezidives auch nach Hochdosis-Chemotherapie unter Umständen eine Salvage-Radiotherapie im Sinne einer „Extended field“ Behandlung eingesetzt werden. (2) Die Technik des Involved fields (involved field-radiotherapy IF-RT) ist - unabhängig von der Dosisintensität- die gängigste und am besten dokumentierte Behandlungsstrategie in Kombination mit Chemotherapie. Dabei werden radiologisch und klinisch befallene Lymphknotenstationen sowie die unmittelbar angrenzenden Lymphknoten -in der Regel innerhalb einer anatomischen Region (z.B. Mediastinum oder Retroperitoneum)- behandelt; oftmals handelt es sich dabei um aktive Lymphom-Restherde nach erfolgter Chemotherapie. (3) Die Strategie der „Iceberg“ Behandlung fokussiert zum Einen auf nur sichtbare Anteile des Lymphoms nach der Chemotherapie oder wird unmittelbar davor ohne jeglichen Sicherheitsabstand eingesetzt. Die Iceberg-Methode kann heutzutage nicht als therapeutischer Standard gewertet werden.

Ziel der Bestrahlung ist eine maximale Tumorkontrolle bei möglichst geringen akuten Nebenwirkungen und Spätreaktionen. Aufgrund der intrinsischen Empfindlichkeit von Lymphomen auf ionisierende Bestrahlung ist die Wahl der Enddosis in der Regel nicht kritisch. Dosen zwischen 4 und 46 Gy können in den meisten Situationen zu einer lokalen Kontrolle führen [7-11].

Die Akzeleration (relativ hohe Strahlendosen in einem bestimmten Zeitraum) spielt eine geringe Rolle, da die Dosisescalation über 50 Gy in der Regel nicht erforderlich ist und auch ohne Akzeleration in der Regel die nötige Dosisintensität erreicht werden kann [12]. Der biologische Vorteil einer Akzeleration beruht auf der Eigenschaft, dass eine während der Bestrahlung vergrößerte Teilungsrate der Tumorzellen nicht dazu führt, dass der Tumor am Ende schneller wachsen kann als die Strahlen die Zellteilung zu unterbinden vermögen.

*Konsolidierende Radiotherapie* bezeichnet die Bestrahlung, die man im Rahmen einer Therapie im Bereich der initialen Tumormassen durchführt. Optimales Bestrahlungsfeld und Strahlendosis bewegen sich innerhalb einer gewissen Variabilität. Dabei ist zu berücksichtigen, dass insbesondere die toxischen Wirkungen der RT mit grösseren Feldern und höheren Dosen ins Gewicht fallen. Der

Zeitpunkt der Radiotherapie im Rahmen des intensivierten Therapieregimes wird nicht einheitlich gehandhabt [13, 14]. Eine Bestrahlung kann unmittelbar nach Abschluss der Induktions-Chemotherapie angeschlossen werden, wobei die ASCT als definitive Konsolidation zum Zuge kommt. Die Vorteile des Einsatzes vor ASCT liegen v. a. (1) in möglicher Linderung von durch grosse Lymphknotenpakete verursachten Symptomen, (2) in der Möglichkeit der Größenreduktion eines Tumor-Bulks (Paket aus verbackenen Lymphknoten) vor der definitiven Konsolidation, sowie (3) in einer minimierten Exposition reinfundierter Stammzellen gegenüber ionisierender Strahlung. Die Nachteile einer Radiotherapie vor einer Hochdosis-Konsolidation ergeben sich aus der möglicherweise erhöhten Inzidenz interstitieller Pneumonitis bzw. veno-okklusiver Krankheit. Ausserdem besteht vor allem bei raschen Prozessen die Gefahr einer Krankheitsprogression ausserhalb des Bestrahlungsfeldes noch vor der Stammzell-Transplantation.

Die Post-Transplantations-RT erlaubt eine Bestrahlungsdosisapplikation auf ein engeres Zielvolumen. Somit kann die Strahlenbelastung für den Körper insgesamt geringer gehalten werden. Insbesondere kann das Risiko für eine Pneumonitis oder hämatologische Komplikationen (z. B. sekundäre Myelodysplasien, akute myeloische Leukämien, Zytopenien) im Vergleich zur prä-Transplantations-Radiotherapie vermindert werden [13].

In der vorliegenden Arbeit wurde nicht zwischen prä- und post-Transplantations-RT unterschieden (11 Patienten mit post-Transplantations-RT und 4 Patienten mit RT während HDC).

#### **2.2.4. Ansprechen bzw. Nichtansprechen auf die Therapie**

Das Ansprechen des Tumors auf die durchgeführte(n) Therapie(n) ist individuell. Folgende Reaktionen werden unterschieden:

*CR* Engl.: complete remission (komplette Remission).

Regredienz eines Tumors, so dass er nicht mehr fassbar ist. Dieser Nachweis kann klinisch (apparativ/mikroskopisch) oder pathologisch (Operation, Staging/ mikro- oder makroskopisch) erfolgen. Der Zeitpunkt des Erfassens muss definiert werden.

*PR* Engl.: partial remission (partielle Remission).

Verkleinerung nachweisbarer Tumormassen um mindestens 50 %, wiederum gemessen nach einem definierten Zeitintervall.

*SD* Engl.: stable disease (stabile Krankheit).

Reduktion nachweisbarer Tumormassen um weniger als 50 % im definierten Zeitraum oder Grössenzunahme um weniger als 25 %.

*PD* Engl.: progressive disease (fortschreitende Krankheit).

Tumorstadium von über 25 % im definierten Zeitintervall.

Rezidive manifestieren sich meist in den ersten zwei bis drei Jahren nach Therapieabschluss. Nach rezidivfreiem Intervall von vier Jahren ist die Wahrscheinlichkeit, ein Rezidiv zu erleiden, plafoniert [15, 16].

#### **2.2.5. Prognosekriterien**

Die Prognose variiert im Einzelfall stark. Neben dem Krankheitsstadium nach Ann Arbor existieren weitere Faktoren, welche die Entwicklung der NHL während der Therapie bzw. nach Therapieende beeinflussen.

Am wichtigsten ist die Histologie, daneben werden Phänotyp (B- oder T-Zell-Lymphom), Bulk (in dieser Arbeit definiert als Lymphknotenpaket von mehr als 5cm x 5cm x 5cm Ausdehnung), Anzahl extranodaler Manifestationen sowie Alter, Geschlecht und ECOG Performance Status berücksichtigt. Dieser Performance Status der Eastern Co-operative Oncology Group ist folgendermassen definiert [17]:

- |        |  |
|--------|--|
| Grad 0 | Volle Aktivität, Patient ist fähig alle Aktionen ohne Einschränkungen auszuführen.   |
| Grad 1 | Einschränkung bei schweren körperlichen Aktivitäten, Patient kann jedoch aufstehen und leichtere oder sitzende Arbeiten ausführen.                                   |
| Grad 2 | Patient kann aufstehen und sich selber versorgen, ist aber unfähig irgendwelche Arbeiten auszuführen. Patient ist mehr als 50 % der Tageszeit ausserhalb des Bettes. |
| Grad 3 | Selbstversorgung nur beschränkt möglich. Patient ist mehr als 50 % der Tageszeit im Bett.  |
| Grad 4 | Komplette Einschränkung. Der Patient ist vollständig bettlägrig.   |
| Grad 5 | Der Patient ist tot.   |

Die in dieser Arbeit berücksichtigte WHO Performance Scale ist der Einteilung nach ECOG sehr ähnlich. Nach WHO werden Kategorien von 0 bis IV unterschieden wobei sich Grad 0 bis 4 nach ECOG und Kategorie 0 bis IV nach WHO in ihrer Bedeutung entsprechen.

Die wichtigsten prognostischen Risikofaktoren aggressiver NHL werden im Prognostischen Index IPI (International Prognostic Index) zusammengefasst [18]:



**Abb. 1a:** International Prognostic Index für die aggressiven NHL: Risikofaktoren

Alter	> 60 Jahre
LDH	erhöht
ECOG Performance Status	2 – 4
Stadium (Ann Arbor)	III – IV
Extranodale Manifestationen	> 1

**Abb. 1b:** International Prognostic Index für die aggressiven NHL: Prognose

Risikogruppe	Anzahl Risikofaktoren	5-Jahres-Überlebensrate (%)
gering	0 oder 1	75
gering bis mittel	2	51
mittel bis hoch	3	43
hoch	4 oder 5	26

Wie bereits erwähnt erfolgte die Erstdiagnose bei den Patienten in dieser Arbeit zwischen 1986 und 2000, der später entwickelte FLIPI (follicular lymphoma international prognostic index) konnte somit nicht angewendet werden.

### **2.3. Arbeitshypothese**

In der vorliegenden Arbeit wurde überprüft, ob eine Radiotherapie in Kombination mit Hochdosis-Chemotherapie die Krankheitskontrolle in bestimmten Risikoregionen beeinflussen bzw. verbessern kann. Gemäss unserer Hypothese senkt die konsolidierende Bestrahlung sowohl die lokale als auch die regionale Rezidivrate nach Hochdosis-Chemotherapie und trägt somit zu einer verminderten Morbidität bei. Es ging darum diese Hypothese unter Berücksichtigung mehrerer involvierter Faktoren wie z.B. Frage nach erhöhter Toxizität durch RT, messbare Auswirkungen auf die Krankheitsentwicklung lokal/regional/systemisch zu bestätigen oder zu widerlegen.

### **3. PatientInnen und Methoden**

Die Vorteile einer konsolidierenden Radiotherapie gegenüber intensiviertem Therapieschema ohne zusätzliche Bestrahlung wurden mittels retrospektiver Fall-Kontroll-Studie überprüft. Einem nach bestimmten Kriterien aus dem Patientengut der Radio-Onkologischen Klinik des Universitätsspitals Zürich (USZ) zusammengestellten "Patienten-Kollektiv" wurde ein nach ebenso genau definierten Kriterien ausgewähltes "Vergleichskollektiv", bestehend aus Patienten der Medizinischen Onkologischen Klinik des USZ, gegenübergestellt.

#### **3.1. Kollektiv (ASCT mit IF-RT)**

Die Auswahl der Patienten erfolgte aus insgesamt 243 erfassten, an einem Non-Hodgkin-Lymphom erkrankten Personen, die zwischen 9/1990 und 3/2002 in der radio-onkologischen Abteilung des USZ bestrahlt wurden.

Für das Kollektiv ausgewählt wurden Patienten, die

- an einem Non-Hodgkin-Lymphom erkrankt waren und
- im Krankheitsverlauf eine konsolidierende RT im Rahmen einer intensivierten Therapie erhielten (wobei sowohl Stammzell-Transplantation als auch RT am USZ erfolgt sein mussten) und
- vor konsolidierender RT noch nie in der gleichen Region bestrahlt worden waren und
- weder an einem primären ZNS-Lymphom, noch an einem HIV-assoziierten Lymphom oder an einem kutanen Lymphom litten.

Einige Patienten (ca. 30 Personen) hatten entweder intensivierte Therapie oder Radiotherapie an einem anderen Spital durchgeführt und wurden deshalb in der vorliegenden Arbeit nicht analysiert.

20 Patientinnen und Patienten erfüllten alle vorgegebenen Kriterien, aus ihren Krankengeschichten wurden folgende Parameter herausgesucht:

- Personalien: Name, Geburtsdatum, Alter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose, Geschlecht
- Krankheit: Histologie (IWF und WHO), Stadium, Lokalisation Lymphknoten und extranodaler Befall, B-Symptome, Bulk-Bildung, ECOG- bzw. WHO-Performance-Score
- Labor: Hb, Lc, Tc, LDH, CD-20 (Pan-B-Zell-Antigen, exprimiert von Tumorzellen diverser NHL-Typen), bcl-2 (Apoptose hemmendes Protein, Überexpression typisch bei follikulärem Lymphom)
- Therapie: Remissionsinduktion, Anzahl Chemotherapie-Zyklen, Remissionsergebnis (CR/PR/SD/PD), Substanz zur Stammzell-Mobilisation, Datum der Stammzell-Entnahme, Regime der intensivierten Chemotherapie, Retransfusions-Datum
- RT: Anzahl Serien, Dosis gesamt, Dosis Einzelfraktionen, Feldgrösse, Energie
- Verlauf: Datum des gesicherten Rezidivs, Rezidivlokalisierung und betroffene Organe, krankheitsfreies Überleben (TTDR), totales Überleben (OS), letzte Meldung (maximum follow-up time), Datum des Versterbens, Todesursache

### **3.2. Vergleichskollektiv (ASCT ohne IF-RT)**

Von insgesamt 474 Patienten mit Stammzell-Transplantation am USZ zwischen 1988 und April 2003, waren 190 an einem NHL erkrankt. Nach Ausschluss der bereits für die Gruppe ASCT + IF-RT berücksichtigten 20 Patienten wurde aus den verbleibenden 170 Personen gemäss vorgegebenen Matching-Kriterien das Kontroll-Kollektiv zusammengestellt.

Bei einigen Patienten dieser Gruppe war ursprünglich eine Radiotherapie geplant, wurde von den Betroffenen jedoch abgelehnt. Somit kann von einer ähnlichen Ausgangslage der Personen in den beiden Gruppen ausgegangen werden.

### **3.3. Paarbildung (Matching)**

Die Gegenüberstellung zweier Personen erfolgte nach zuvor genau definierten Kriterien. Die Übereinstimmung folgender Parameter war die Voraussetzung für eine Paarbildung:

- identische Histologie nach WHO
- gleiches Stadium (ohne Berücksichtigung von A/B oder nodal/extranodal)
- gleicher Einsatz der Stammzell-Transplantation im Krankheitsverlauf (als primäre Therapie oder bei rezidivierter Krankheit)

Kamen mehrere Patienten zur Paarbildung in Frage, wurden ausserdem Geschlecht und Alter berücksichtigt.

15 Paare (30 Patientinnen und Patienten) konnten auf diese Weise gebildet werden. Für 5 Patienten aus der Gruppe mit konsolidierender Bestrahlung konnte mangels Erfüllung der vorgegebenen Kriterien (bei identischer Histologie anderes WHO-Stadium, anderer Einsatz der intensivierten Therapie im Krankheitsverlauf bzw. HDC oder RT an einem anderen Spital als dem USZ durchgeführt) keine entsprechende Person aus der medizinisch-onkologischen Gruppe gefunden werden.

### 3.4. Demographische Merkmale

Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über die demographischen Charakteristika der beiden gebildeten Gruppen.

**Tab. 5:** Demographische Merkmale der Studienpopulation

				Kollektiv (IF-RT)	"Matches" (non-IF-RT)
UEBEREINSTIMMEND	Anzahl Personen			15	15
	WHO-Histologie	B-Zell	aggressiv	8	8
			transformiert (indolent-> aggressiv)	1	1
			indolent	4	4
		T-Zell	nodal	2	2
	NHL-Subtyp	DLBCL		9	9
		- Stadium III / IV		6	6
		- Stadium I / II		3	3
		follikulär		4	4
		- Stadium III / IV		3	3
		- Stadium I / II		1	1
		T-lymphoblastisch		2	2
		- Stadium III / IV		1	1
	- Stadium I / II		1	1	
Stadium	III / IV		10	10	
	I / II		5	5	
ASCT	primäre Therapie		9	9	
	bei Rezidiv		6	6	
z. T.	Geschlecht	maskulin / feminin		8 / 7	9 / 6
	durchschnittliches Alter	bei ABMT (in Jahren)		39 (16 - 58)	42 (21 - 59)
NICHT	Bulk	ja		13	8
		nein		2	4
		keine Angabe		-	3
	Remission nach ASCT	CR		2	3
		PR		12	11
		SD		1	1
		PD		-	-

Die in der vorliegenden Arbeit relativ grosse Anzahl an Patienten in fortgeschrittenen Stadien (III/IV) erschwert eine detaillierte Übersicht betroffener nodaler und extranodaler Regionen. Zusammenfassend hatten in der Gruppe mit IF-RT 11

Personen einen supraphrenischen und 1 Person einen infraphrenischen Befall, 3 Personen zeigten Manifestationen beidseits des Zwerchfells, teilweise in Kombination mit extranodalen Manifestationen bzw. Knochenmarksbefall.

Die Gruppe ohne IF-RT hatte 3 Patienten mit supraphrenischem, 5 mit infraphrenischem und 7 Patienten mit beidseitigem Befall, auch hier oft kombiniert mit extranodalen Manifestationen und/oder Knochenmarksinfiltration.

Eine grobe tabellarische Zusammenfassung der häufigsten Lokalisationen und ihrer Verteilung auf die beiden Gruppen liefert Tab 6:

**Tab. 6:** Übersicht der vom NHL befallenen Körperregionen

	nodal		(+ )extranodal		+ Knochenmark		+ beides	
oberhalb des Zwerchfells	5	1	4	1	1	-	1	1
unterhalb des Zwerchfells	-	2	-	3	1	-	-	-
beidseits des Zwerchfells	2	3	-	3	1	1	-	-
	K	M	K	M	K	M	K	M

K= Kollektiv, M= Matches

Aus oben stehender Tabelle lassen sich zusätzlich die bestrahlten Körperregionen der Betroffenen ableiten. Das Vorliegen eines Tumor-Bulks vor Chemotherapie war ein gebräuchliches Kriterium für konsolidierende Radiotherapie. Die Radiotherapie erfolgte mittels Linearbeschleuniger bei Energien von 6 oder 18 MeV.

Eine detaillierte Übersicht der Radiotherapie liefert Tab 7:

**Tab. 7:** Radiotherapie: Region und Fraktionierung

Pat.	Bulk	RT-Feld	Dosis	Fraktion
1	ja	mediastinal	36 Gy	1.8 Gy
2	ja	mediastinal	36 Gy	1.8 Gy
3	ja	mediastinal	36 Gy	1.8 Gy
4	ja	mediastinal	36 Gy *	1.5 Gy
5	ja	mediastinal	36 Gy	1.8 Gy
6	ja	mediastinal	36 Gy	1.8 Gy
7	ja	mediastinal	36 Gy	1.8 Gy
8	nein	cervical	45 Gy	1.8 Gy
9	ja	abdominal	36 Gy	1.5 Gy / 1.8 Gy
10	ja	abdominal	33.6 Gy	1.5 Gy / 1.8 Gy
11	ja	mediastinal, supraclaviculär	36 Gy	1.8 Gy
12	nein	mediastinal, supraclaviculär, cervical/abdominal	25.2 Gy / 22 Gy	1.8 Gy / 1.8 Gy, 1.0 Gy
13	ja	abdominal	37.8 Gy	1.8 Gy
14	ja	mediastinal	20.6 Gy	1.8 Gy / 2.0 Gy
15	ja	mediastinal, supraclaviculär, axillär	30.6 Gy	1.8 Gy

\* Patient vorbehandelt mit 5.4 Gy (totale Dosis 41.4 Gy)

Zur Remissionsinduktion wurden verschiedene Chemotherapien eingesetzt. Tabelle 8 verschafft einen Überblick.

**Tab. 8:** Eingesetzte Chemotherapie- und Hochdosis-Chemotherapien

	Chemotherapeutika	IF-RT	non- IF-RT
Chemotherapie	CHOP	4	2
	CHOP mit EPOCH	-	1
	CHOP mit Ifosfamid/Etoposid/Cytarabin	1	-
	CHOP mit VACOP-B	1	-
	EPOCH	-	2
	Kombination mit EPOCH	-	1
	VACOP-B	7	3
HDC	andere Kombinationen mit VACOP-B	-	2
	andere (CEOP, CHOEP, Dexa-BEAM)	2	4
	CBV	9	5
	BEAM	-	2
	andere	3	2
	keine Angaben	3	6

Patienten mit IF-RT erhielten die konventionelle(n) Chemotherapie(n) zwischen 12/1990 und 9/1997, die intensivierte Therapie fand zwischen 1991 und 2001 statt. Bei den Patienten der Gruppe non-IF-RT wurde die konventionelle(n) Chemotherapie(n) zwischen 2/1990 und 9/2000, die intensivierte Therapie zwischen 1990 und 2002 durchgeführt.

Voraussetzungen für HDC war das Fehlen einer signifikanten pulmonalen, kardialen, renalen oder hepatischen Vorerkrankung. Die ASCT wurde gemäss standardisiertem klinischem Vorgehen durchgeführt.

Bei der Fragestellung nach lokaler bzw. lokoregionaler Rezidivkontrolle in der Gruppe ohne IF-RT erfolgte die Festlegung des geplanten Bestrahlungsfeldes gemäss positivem Lymphknotenareal in einer Blindstudie von zwei unabhängigen Radio-Onkologen. Auch die Bestrahlungsfelder der IF-RT-Patienten wurden durch zwei unabhängige Radio-Onkologen verifiziert. Bei einer Grössendifferenz der Bestrahlungsfelder von mehr als 5 cm wurde die Definition des involved-fields als inadäquat interpretiert und die Patienten von der Studie ausgeschlossen.



Die so erhaltenen involved-fields waren in beiden Gruppen vergleichbar. Auffällig war das doppelt so häufige Vorkommen potentieller infradiaphragmaler Bestrahlungsfelder in der Gruppe non-IF-RT.

In Bezug auf den Internationalen prognostischen Index (bei DLBCL) waren die beiden Studienkohorten ebenfalls ähnlich. Eine wesentliche Differenz bestand jedoch bei der Verteilung der Personen mit Hochrisiko-IPI, wie dies die folgende tabellarische Übersicht zeigt (Tab. 9).

**Tab. 9:** Internationaler prognostischer Index (IPI) in den beiden Kohorten

	<b>IF-RT</b>	<b>non-IF-RT</b>
gering (0-1)	22 %	33 %
gering bis mittel (2)	67 %	33 %
mittel bis hoch(3)	11 %	0 %
hoch (4-5)	0 %	33 %

### **3.5. Methoden**

Die Kollektive der Patienten mit und ohne RT wurden bezüglich lokaler/lokoregionaler/systemischer Lymphomkontrolle, krankheitsfreiem Überleben und Gesamtüberleben analysiert. Die Überlebensdaten wurden nach Kaplan-Meier dargestellt. Unterschiede im Bezug auf das Überleben wurden mittels Log Rank (Mantel-Cox)-Test ausgewertet.

Zur statistischen Analyse möglicher Differenzen zwischen den beiden Kollektiven in Bezug auf diskrete Variablen (nur endlich viele Werte möglich) wurde der Mann-Whitney-U-Test eingesetzt. Differenzen zwischen den beiden Gruppen bezüglich stetigen Variablen (unendlich viele Werte möglich) wurden in geeigneten Fällen mittels Chi-Quadrat-Test und, wo indiziert, mittels exaktem Fisher-Test untersucht.

Die Nullhypothese besagt, dass die Heilungschancen unter intensivierter Therapie *mit* konsolidierender Radiotherapie exakt denjenigen *ohne* zusätzliche Radiotherapie entsprechen. Der p-Wert als Mass der Evidenz gegen die Nullhypothese bezeichnet mit  $p < 0.05$  einen schwach signifikanten Unterschied, mit  $p < 0.01$  einen hoch signifikanten, kaum noch durch Zufall erklärbaren Unterschied.

Als Studienendpunkte definiert wurden alle Arten von Wiederauftreten des Lymphoms (also lokale, regionale aber auch systemische Rezidive) sowie das Eintreten des Todes.

## **4. Resultate**

### **4.1. Patienten**

Wie eingangs erwähnt und teilweise aus Tabelle 4 (Kap. 3.4. Demographische Merkmale) zu entnehmen, unterscheiden sich die Patienten beider Gruppen in verschiedenen Krankheitsaspekten unterschiedlich stark.

Extranodale Manifestationen (mehr als 1) waren in der Gruppe ohne konsolidierende Radiotherapie mit 47 % häufiger verglichen mit 20 % in der Gruppe mit Radiotherapie; die Differenz war jedoch nicht signifikant. Eine Bulk-Manifestation war in der Gruppe der konsolidierend Bestrahlten mit 87 % signifikant häufiger als in der Gruppe ohne Radiotherapie mit 53 % ( $p < 0.05$ ).

Das durchschnittliche Alter lag bei 39 Jahren (16-58 Jahre) mit IF-RT bzw. bei 42 Jahren (21-59 Jahre) ohne IF-RT. In Bezug auf die LDH gab es keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Die Stadien waren gemäss gewähltem Studienaufbau identisch. Der internationale prognostische Index (IPI) der Patienten mit DLBCL war in den beiden Kohorten ebenfalls ähnlich (vgl. Tabelle 9). Einzig die Verteilung der Hochrisiko-IPI-Patienten war einseitig mit 20% zu Lasten der Gruppe ohne IF-RT, während die Gruppe mit IF-RT keine Hochrisiko-IPI-Patienten zu verzeichnen hatte.

Der Einsatz von HDC erfolgte nach Nichtansprechen auf konventionelle Chemotherapie bei 60 % der beiden Gruppen als primärer Therapieansatz (first line), in den übrigen 40 % kam HDC bei rezidiertem NHL bzw. Therapieresistenz zum Einsatz.

Die Ansprechraten auf die angewandte Hochdosis-Chemotherapie und ASCT waren in beiden Gruppen vergleichbar mit Raten von 13 % CR, 80 % PR und 7 % SD (IF-RT) versus 20 % CR, 73 % PR und 7 % SD (non-IF-RT).

## **4.2. Überlebensdaten**

In dieser Arbeit interessierte aufgrund der kleinen Fallzahlen weniger die Überlebensdauer als vielmehr die Rezidivlokalisierung in Bezug auf das Bestrahlungsfeld und allenfalls die rezidivfreie Lebensdauer nach Therapieabschluss. Da die follikulären Lymphome einen langwierigen Verlauf zeigen und unabhängig von der Art der Therapie praktisch nie eine dauerhafte CR erzielt werden kann, wurden die DLBCL gesondert analysiert. Die Resultate entsprachen im Wesentlichen denen der Gesamtarbeit und werden deswegen nicht detailliert aufgeführt.

Die Rezidivbehandlung in der Gruppe IF-RT erfolgte in 40 % mit RT, in 40 % mit kombinierter Radio-Chemotherapie, in 20 % mit bester symptomatischer Behandlung; alleinige Chemotherapie wurde hier nicht eingesetzt. In der Gruppe der non-IF-RT wurden Rezidive in 25 % mit Radiotherapie und in 12.5 % mit Radio-Chemotherapie behandelt. 50 % der Fälle wurden mit alleiniger Chemotherapie behandelt und in 12.5 % kam eine bestmögliche symptomatische Behandlung zum Einsatz.

### **4.2.1. Gesamtüberleben, overall survival (OS)**

Das Gesamtüberleben wurde in dieser Arbeit definiert als Zeitintervall (Monate) zwischen Stammzell-Transplantation und letzter dokumentierter ärztlicher Kontrolle bzw. Todesdatum.

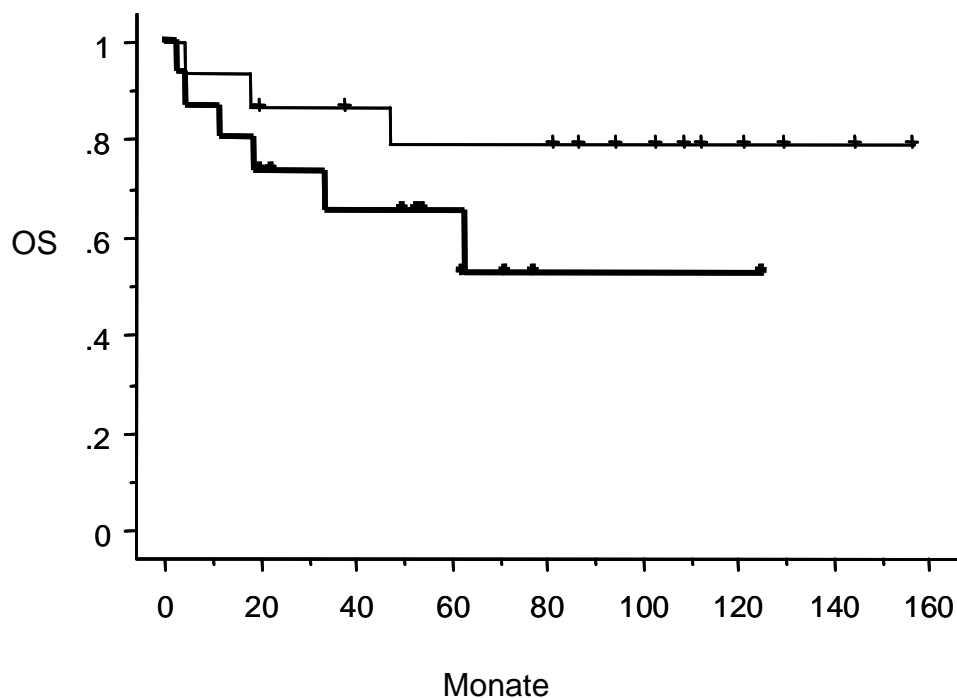
In der Gruppe mit RT gab es 3 Todesfälle (alle NHL-bedingt) mit Überlebenszeiten zwischen 4 und 157 Monaten. Die Gruppe ohne RT zählte 6 Todesfälle wovon 4 NHL-bedingt waren und ein Todesfall (knapp 2 Jahre nach Rezidivbehandlung mit DEXA-BEAM/BEAM und PR vor ASCT) als mögliche Folge der Hypoplasie nach Hochdosis-Chemotherapie oder infolge des Tumorleidens interpretiert werden kann. Die Überlebenszeit lag zwischen 3 und 126 Monaten.

Mit einer 5-Jahres-Überlebensrate (5-JÜR) von 79 % bei der Gruppe mit konsolidierender RT gegenüber 65 % bei der Gruppe ohne RT liess sich kein

signifikanter Einfluss der Bestrahlung in Bezug auf die totale Überlebenszeit feststellen ( $p=0.2$ ).

Die untenstehende Grafik nach Kaplan-Meier zeigt die Entwicklung der kumulierten gesamten Überlebenszeit in Monaten nach Log-Rank-Test, wobei die obere schmale Linie die OS der Gruppe mit RT und die unterhalb gelegene fett gedruckte Linie die OS der Gruppe ohne RT darstellt (Abb. 2).

**Abb. 2:** Overall survival (OS) mit bzw. ohne konsolidierende RT



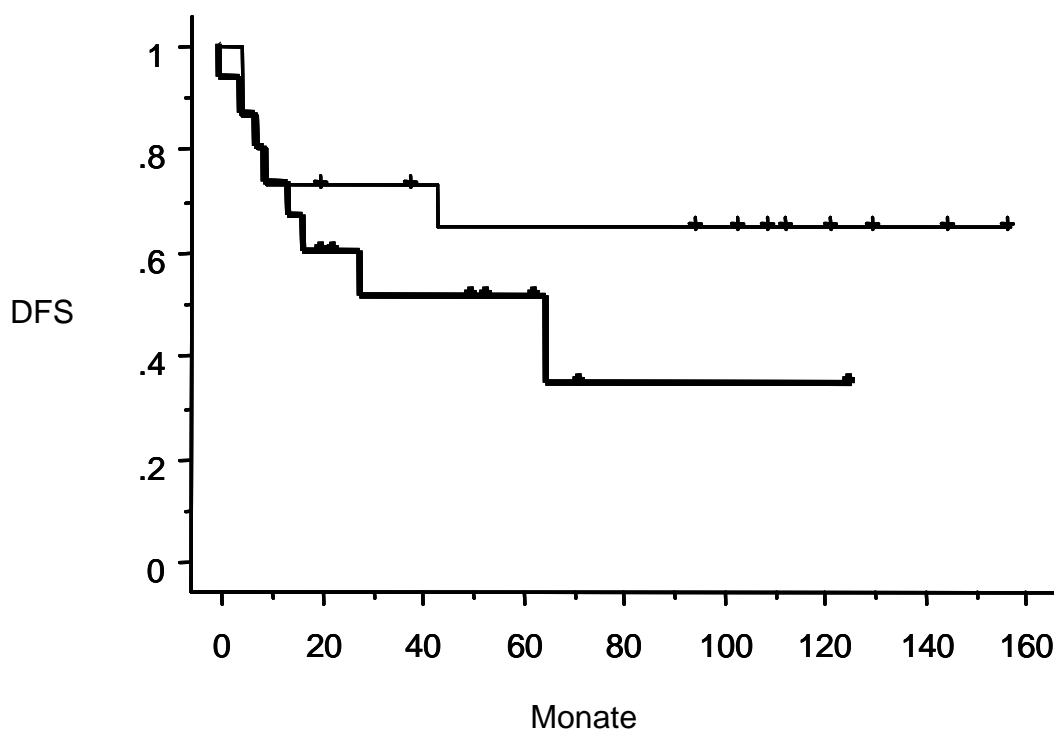
#### 4.2.2. Rezidivfreie Zeit, time to disease recurrence (TTDR)

In der vorliegenden Arbeit ist TTDR definiert als Zeitintervall (Monate) zwischen Stammzell-Transplantation und (radiologisch oder histologisch) gesichertem Rezidiv.

In der Gruppe mit RT ereigneten sich insgesamt 5 Rezidive zwischen 4 und 43 Monaten nach abgeschlossener Therapie. Die Gruppe ohne RT verzeichnete insgesamt 8 Rezidive zwischen 0 und 65 Monaten nach Therapieabschluss, wobei in einem Fall ein DLBCL nach über einem Jahr follikulär rezidierte. Somit zählt die Gruppe mit IF-RT zwar halb so viele Rezidive wie die Gruppe ohne IF-RT, die rezidivfreie Überlebenszeit ( 65 % (IF-RT) vs. 51 % (non-IF-RT)) wurde durch die Radiotherapie jedoch nicht wesentlich beeinflusst ( $p=0.2$ ).

Die folgende Grafik nach Kaplan-Meier stellt die kumulierte rezidivfreie Zeit in Monaten nach Log-Rank-Test dar, die obere Linie repräsentiert die Gruppe mit RT, die darunter liegende steht für die Gruppe ohne RT.

**Abb. 3:** Rezidivfreie Zeit (DFS) mit bzw. ohne konsolidierende RT



### 4.2.3. Lokalrezidiv

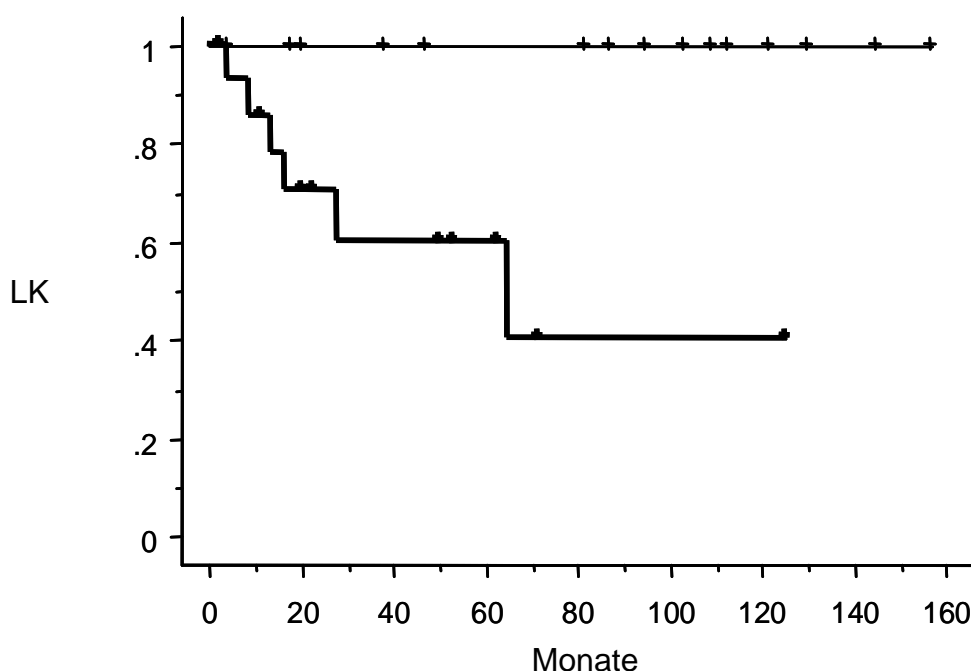
Das Lokalrezidiv ist definiert als Rezidiv im ehemaligen Bestrahlungsfeld bzw. an Orten früherer Krankheitsmanifestation nach erfolgter Chemotherapie.

Die Rezidivlokalisierung zeigte sich sehr stark beeinflusst durch eine vorhergehende Bestrahlung. Nach Radiotherapie waren keine Lokalrezidive im entsprechenden Kollektiv zu verzeichnen während in der Gruppe ohne RT 6 Lokalrezidive auftraten. Die 5-Jahres-Lokalkontrolle erfuhr eine signifikante Steigerung von 60% auf 100 % durch den Einsatz konsolidierender RT ( $p < 0.003$ ).

5 von 6 Lokalrezidiven in der Gruppe ohne IF-RT betrafen Patienten mit Tumorbulk, was eine Bulk-assoziierte Lokalrezidivrate von 75 % im Falle einer Nicht-Bestrahlung für diese Arbeit ergibt. Andererseits gibt es in der Gruppe ohne RT nur bei 1 von 7 Nicht-Bulk-Patienten ein Lokalrezidiv.

Untenstehende Abbildung zeigt die graphische Darstellung der kumulierten Lokalkontrolle nach Kaplan-Meier. Die obere, feinere Linie repräsentiert die Lokalrezidivrate der Gruppe mit IF-RT, die darunter liegende, fette diejenige der Gruppe ohne IF-RT (Log-Rank-Test).

**Abb. 4:** Lokalkontrolle (LK) mit bzw. ohne konsolidierende RT

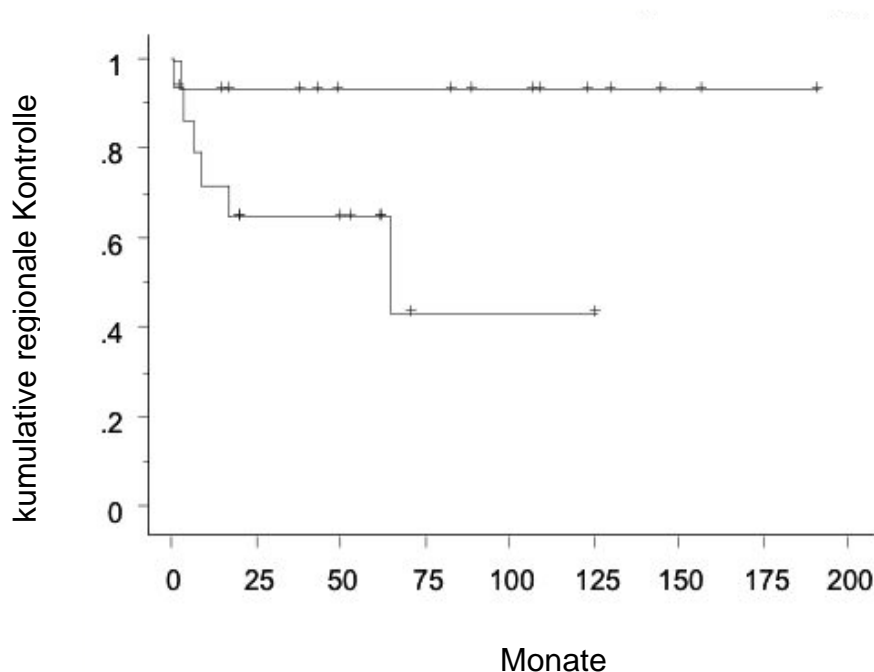


#### **4.2.4. Lokoregionales Rezidiv**

Das lokoregionale Rezidiv ist definiert als Rezidiv im Bestrahlungsfeld oder in den angrenzenden Lymphknotenstationen bzw. (nach alleiniger Chemotherapie) an Orten, welche an frühere Tumormanifestationen grenzen.

In der Gruppe mit RT trat 1 lokoregionales Rezidiv auf. Demgegenüber stehen 6 lokoregionale Rezidiven in der Gruppe ohne RT, was eine signifikante Verbesserung der 5-Jahres-Regionalkontrolle durch konsolidierende IF-RT von 62 % auf 93 % bedeutet ( $p=0.02$ ). Die folgende graphische Darstellung nach Kaplan-Meier zeigt die regionale Kontrolle (in Monaten) nach Log-Rank-Test. Die höher gelegene Linie repräsentiert die Regionalkontrolle der Gruppe mit konsolidierender RT, die unten liegende diejenige der Gruppe ohne konsolidierende RT.

**Abb. 5:** Regionale Kontrolle mit bzw. ohne konsolidierende RT



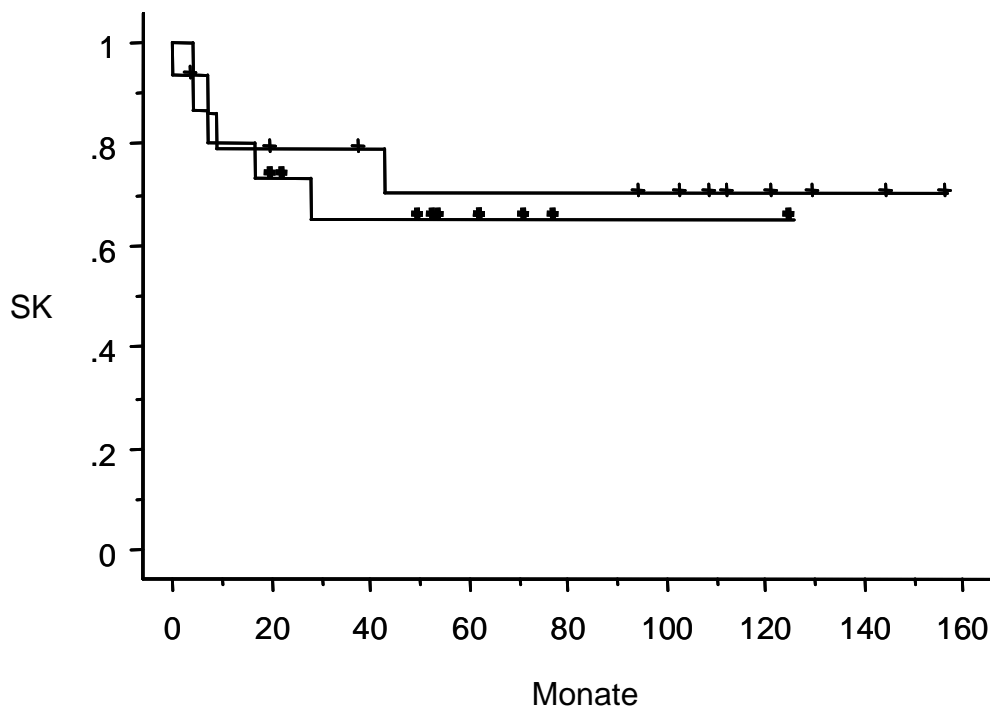


#### 4.2.5. Systemisches Rezidiv

Das systemische Rezidiv ist definiert als ausserhalb des Bestrahlungsfeldes auftretendes bzw. nicht an vormalige Tumorlokalisationen angrenzendes Rezidiv.

Die Anzahl systemischer Rezidive war in beiden Gruppen ausgeglichen (je 4 systemische Rezidive). Konsolidierende IF-RT beeinflusst das Auftreten von Rezidiven ausserhalb des Bestrahlungsfeldes somit nur unwesentlich ( $p=0.7$ ). Die folgende Grafik nach Kaplan-Meier zeigt die kumulierte systemische Kontrolle in Monaten, welche sich nach Log-Rank-Test ergibt. Die oben gelegene Linie repräsentiert die systemische Kontrolle der Gruppe mit konsolidierender RT, die unten gelegene diejenige der Gruppe ohne RT.

**Abb. 6:** Systemische Kontrolle (SK) mit bzw. ohne konsolidierende RT



### **4.3. Toxizität**

In der vorliegenden Arbeit wurden keine Todesfälle in Zusammenhang mit HDC oder ASCT beobachtet.

Eine Person verstarb an möglicherweise krankheitsbedingtem oder chemotherapiebedingtem Knochenmarksversagen 19 Monate nach Stammzell-Transplantation. Die 54-jährige Patientin war bei zentroblastischem NHL Stadium III mittels CHOP und Cyclophosphamid/Etoposid/Prednison initial zur PR gebracht worden. Bei Krankheitsprogression erfolgte eine Therapie mit Dexamethason-BEAM und HDC mit BEAM. Knapp zwei Jahre später kam es zum follikulären Rezidiv. Die austherapierte Patientin verstarb an den Folgen der Hypoplasie.

Die akute Toxizität nach konsolidierender IF-RT war in dieser Studie in den meisten Fällen mild. Abhängig von der bestrahlten Körperregion wurden erstgradige Dysphagie oder Dermatitis, Übelkeit, Inappetenz, Husten oder Erschöpfung beschrieben. Nur bei einem Patienten kam es nach Bestrahlung der Zervikalregion mit 45 Gy zu einer drittgradigen hospitalisationspflichtigen Mucositis. Bei zwei Patienten kam es zur Reaktivierung eines Herpes zoster im Bereich des bestrahlten Feldes sowie zu einer viralen Perikarditis.

Bei 4 Patienten wurden möglicherweise radiotherapie-assoziierte Späteffekte beobachtet.

Eine Person entwickelte eine Kardiomyopathie. Die 17-jährige Patientin war bei mediastinalem DLBCL mit Lungen- und Perikardinfiltration (Stadium IV) in schlechtem Allgemeinzustand (IPI von 3) mit VACOP-B anbehandelt und nach HDC mit CBV im Bereich des Mediastinums mit 36 Gy (à 1.8 Gy) konsolidierend radiotherapiert worden. Im Anschluss an die Therapie wurde eine leichtgradige Dysphagie beschrieben, 5 Jahre nach Behandlungsabschluss kam es zur Entwicklung einer nicht vorbeschriebenen diffusen Kardiomyopathie mit sklerotischen Mitralklappenveränderungen.

In einem Fall kam es zur Entwicklung einer koronaren Herzerkrankung. Der 52-jährige Patient wurde bei mediastinalem DLBCL mit Perikard-, Pleurainfiltration und Schädelbasisbefall (Stadium IV) mit VACOP-B zur CR gebracht. Im Anschluss erfolgte eine HDC mit CBV und konsolidierende RT des Mediastinums mit 36 Gy (à 1.8 Gy). Des Weiteren erlitt der Patient eine sekundäre Myelodysplasie.

Bei einer anderen Patientin kam es zur Angina abdominalis nach abdominaler IF-RT mit moderater Dosis von weniger als 30 Gy. Die 37-jährige Patientin war bei rezidiertem follikulärem Lymphom Stadium III chemotherapeutisch (Endoxan/Oncovin/Prednison, bei PD später CHOP mit erhöhter Endoxandosis) zur PR gebracht worden. Es folgte HDC mit CBV und konsolidierende abdominale Radiotherapie (22 Gy).

In einem Fall kam es zur Hypothyreose nach cervikaler RT, des Weiteren zu Störungen des Geschmackssinns sowie zu Zahnschäden. Die 35-jährige Patientin litt an rezidiertem parapharyngealem DLBCL Stadium II. Sie war mit VACOP-B antherapiert und nach HDC mit CBV cervical bestrahlt worden (45 Gy à 1.8 Gy).

Im Gegensatz zur Gruppe ohne IF-RT, wo keine sekundären Tumoren beobachtet wurden, wurden bei der Gruppe mit IF-RT in zwei Fällen sekundäre Neoplasien beschrieben. In einem Fall kam es zu einem myelodysplastischen Syndrom nach mediastinaler Radiotherapie, in einem anderen Fall zur Entwicklung einer akuten myeloischen Leukämie nach infra- und supradiaphragmaler RT.

Ein 5 Jahre nach Therapieabschluss aufgetretenes Rektumkarzinom wurde als eher nicht radiotherapie-assoziiert interpretiert, unter anderem weil das Rektum nicht im Bestrahlungsfeld gelegen hatte. Der Patient war 59-jährig bei follikulärem Lymphom Stadium IV A mit Endoxan/Oncovin/Prednison behandelt worden. Ein 5 Monate später aufgetretenes und in ein zentroblastisches Lymphom transformiertes Rezidiv wurde mit CHOP zur PR gebracht, es folgte HDC mit CBV und konsolidierende RT des Mesenteriums mit 37.8 Gy.

Ein anderer Patient klagte über Muskelschwächen und kognitive Störungen, die am ehesten im Zusammenhang mit HDC zu werten sind. Komorbidität in Form von arterieller Hypertonie, steroid-induziertem Diabetes mellitus und Adipositas war bei diesem Patienten beschrieben.

## **5. Diskussion**

### **5.1. Rolle von HDC/ASCT und IF-RT bei der Therapie des NHL**

NHL mit schlechter Prognose, bei denen konventionelle Chemotherapie plus Rituximab als ungenügende Therapie betrachtet wird, können mit Hochdosis-Chemotherapie (HDC) und ASCT behandelt werden. ASCT wird am häufigsten bei DLBCL eingesetzt, kommt aber auch bei follikulären Lymphomen (FL) [19-21], Mantelzelllymphomen [22] oder lymphoblastischen T-Zell-Lymphomen zur Anwendung. Während dieses therapeutische Vorgehen bei rezidierten Lymphomen Vorteile gezeigt hat [21, 23, 24], konnte das bis anhin bei neu diagnostizierter Krankheit nur ungenügend gezeigt werden [24-29]. Rezidive nach HDC und ASCT an Orten früherer Krankheitsmanifestation oder angrenzenden Regionen beeinträchtigen das Ergebnis und verlangen nach besserer lokaler und systemischer Tumorkontrolle [23]. Deshalb sind konsolidierende IF-RT sowie Chemotherapie (CT) heutzutage bei einigen Gruppen bereits integrierter Bestandteil der Therapie [30]. IF-RT ist die wirksamste Einzelkomponente beim Erreichen lokaler Tumorkontrolle bei Erkrankung in frühen Stadien [8, 31-36]. Nichtsdestotrotz ist die Rolle der IF-RT nach HDC und ASCT bei fortgeschrittenen und aggressiven NHL schlecht definiert.

### **5.2. Einfluss auf die Rezidivrate**

Unsere Resultate zeigen, dass IF-RT nach ASCT bei den NHL ohne schwere akute oder Langzeittoxizität durchführbar ist. IF-RT vermag sowohl die lokalen als auch die loko-regionalen Rezidive effizient um etwa 50 % zu reduzieren, was in erhöhter lokaler Tumorkontrolle von ungefähr 100 % resultiert. Im Falle eines lokoregionalen Rezidivs war die Salvage-Therapie mit verzögerter RT oder Chemotherapie erfolgt. Die systemische Rezidivrate war nach IF-RT nicht vermindert. In der vorliegenden Analyse war der Einfluss der IF-RT auf das Overall-Survival zu klein, um eine statistische Signifikanz zu erreichen, am ehesten aufgrund der kleinen Patientenzahlen sowie der integrierten Salvagetherapie in Form der Stammzelltransplantation.

### **5.3. Toxizität**

Sekundäre myelodysplastische Syndrome, oft gesehen nach totaler nodaler Bestrahlung, wurden in dieser Arbeit in 2 Fällen beobachtet. In weiteren 2 Fällen kam es zur Entwicklung einer Herzkrankheit nach HDC mit ASCT.

### **5.4. Resultate anderer Studien**

Die Resultate retrospektiver Studien, welche die Rolle der IF-RT vor und nach HDC und ASCT evaluieren, sind zum Teil widersprüchlich. Die Daten sind aufgrund statistisch-methodologischer Schwächen und mangelnder Einheitlichkeit des untersuchten Kollektives [37-39], ähnlich wie bei unserer Kohorte, schwierig zu interpretieren. Unsere Resultate korrelieren mit denen der Studie von Mundt *et al.* Die Autoren erfassten nur 7 von 53 Patienten, welche IF-RT (median 30 Gy, 24-44 Gy) entweder vor oder nach ASCT erhielten und konnten zeigen, dass die lokale Rezidivrate mit IF-RT von 41 % auf 0 % reduziert wurde [38]. Die totale Überlebenszeit (OS) war in beiden Kohorten ähnlich. 42.8 % der Patienten mit IF-RT und 30.8% der Patienten ohne IF-RT entwickelten jedoch Rezidive an neuen Lokalisationen verglichen mit etwa 20 % in unserer Arbeit. Dementsprechend berichtete eine andere Studie von verbessertem krankheitsfreiem Überleben nach 3 Jahren mit zusätzlicher adjuvanter IF-RT (35 % mit IF-RT vs. 16 % ohne IF-RT) bei Patienten mit Bulk-Manifestation, was als Lymphknotenpaket über 2 cm Grösse definiert war [39]. Auch hier wurde die OS nicht beeinflusst. Diese Studie wurde kritisiert, weil 11 % der Patienten, welche nicht für die IF-RT-Gruppe ausgewählt worden waren, transplantations-assoziierte Todesfälle erlitten. Drei Prozent entwickelten eine fortgeschrittene transfusions-abhängige Myelodysplasie oder eine akute myeloische Leukämie. Daten über die Rezidivlokalisierung nach ASCT mit oder ohne IF-RT liegen nicht vor. Eine andere nicht-vergleichende Studie, welche die Wirksamkeit von IF-RT nach ASCT beim primär sklerosierenden mediastinalen LBCL (large B-cell lymphoma) mit gemäss IPI hohem Risiko untersuchte, zeigte bei 19 Patienten eine gute krankheitsfreie Überlebenszeit von 93 % und eine hohe Inzidenz anhaltender Remissionen sogar bei Patienten mit refraktärem Lymphom bei medianem follow-up von 35 Monaten [40]. Im Gegensatz zu diesen kleineren Studien, die vorteilhafte Ergebnisse nach Zusatz von IF-RT zeigten, berichtete eine

grössere Studie von Friedberg *et al.* über Beeinträchtigung der medianen OS nach IF-RT [37]. Diese Studie umfasste 152 lokal bestrahlte Patienten von insgesamt 552 Patienten. Patienten mit IF-RT hatten eine mediane OS von 94 Monaten verglichen mit 121 Monaten bei Patienten ohne IF-RT. Für die Subgruppe der Patienten mit aggressiver Histologie war die mediane OS 64 Monate nach IF-RT verglichen mit 79 Monaten ohne IF-RT ( $p=0.09$ ). Für Patienten mit indolenter Histologie gab es keine signifikante Differenz in der OS. Ein wesentliches Charakteristikum dieser Studie war, dass die IF-RT in Kombination mit subtotaler Bestrahlung (total body irradiation TBI) vor ASCT eingesetzt wurde. Somit waren die Bestrahlungsfelder im Vergleich zu den heute verwendeten grösser. Wohl deshalb gab es in der Gruppe mit IF-RT in später Remission signifikant mehr sekundäre Myelodysplasien sowie Todesfälle, welche nicht auf ein Rezidiv zurückzuführen waren [37].

### **5.5. Eigene Resultate im Spiegel anderer Arbeiten**

Im Gegensatz zu den anderen, oben erwähnten retrospektiven Studien wurde in unserer Studie ein streng gepaarter Fall-Kontroll-Studienaufbau mit identischen demographischen Merkmalen wie Stadium, Histologie und IPI gewählt, um die Vergleichbarkeit der beiden Kohorten zu erhöhen und die Aussage bezüglich RT in den Vordergrund zu heben. Kein Patient unserer beiden Gruppen verstarb innert 50 Tagen oder später an einem mit HDC/ASCT zusammenhängenden Ereignis, im Gegensatz zu der Studie bei Rapoport *et al.* [39]. In der vorliegenden Arbeit verbleiben Vorbehalte in erster Linie wegen kleiner Patientenzahlen und langer Beobachtungszeit. Obwohl in den beiden Kohorten jeweils dieselben Krankheiten miteinander verglichen wurden, wurden verschiedene NHL-Typen eingeschlossen, so zum Beispiel follikuläre bzw. indolente Lymphome, T-Zell-Lymphome und transformierte DLBCL. Zusätzlich wurden Fälle von primären und rezidierten NHL in die Studie miteinbezogen. Zu bemerken ist, dass die Subgruppenanalyse der primären DLBCL keinen Hinweis ergab, dass sich der Einfluss der RT auf die lokale Kontrolle zwischen DLBCL oder nicht-DLBCL unterscheiden würde, obwohl natürlich die kleine Fallzahl diesbezüglich keine definitive Aussage erlaubt (Daten nicht aufgeführt). Das Handicap der kleinen Fallzahl und Heterogenität der Gruppen wird also zumindest in einem gewissen Mass durch den gepaarten Fall-Kontroll-

Studienaufbau kompensiert, obwohl ein Selektions-Bias nicht ausgeschlossen werden kann.

Randomisierte Studien, die die Rolle von HDC und ASCT untersuchen, berücksichtigen die IF-RT widersprüchlich. Resultate dieser randomisierter Studien waren daher sehr unterschiedlich mit einigen, die ASCT als Konsolidation favorisierten, anderen, welche Gleichwertigkeit zeigten und wiederum anderen, die alleinige Chemotherapie favorisierten [26-28, 41-46]. Interessanterweise hatten die zwei positiven Studien, die einen Vorteil für HDC/ASCT nachweisen konnten, entweder IF-RT als Teil der Behandlung [23] oder berücksichtigten nur Patienten mit CR [28]. Die randomisierte PARMA-Studie, durchgeführt von Philip *et al.*, die die Rolle von ASCT bei rezidierten DLCL definierte, beinhaltete IF-RT als Teil der Behandlung bei allen Patienten [23]. Sie zeigte, dass Chemotherapie mit DHAP gefolgt von Konsolidation mit HDC mittels BEAC und ASCT als Therapie in zweiter Linie effektiver war als die alleinige Fortsetzung konventioneller Chemotherapie [23]. Die Studie war limitiert auf Patienten unter 60 Jahren. Haioun *et al.* berichteten von einer grossen Phase III-Studie über Chemotherapie mit oder ohne ASCT bei aggressivem NHL und CR nach Induktions-Chemotherapie mit Fokus auf Patienten mit intermediärem bzw. hohem IPI [28]. Die Analyse der Untergruppe mit hohem Risiko zeigte einen signifikanten Vorteil im Bezug auf DFS (disease-free survival) und OS für Patienten mit HDC und ASCT [47], während bei Patienten mit intermediären hochgradigen Lymphomen und einem oder mehreren ungünstigen prognostischen Faktoren keine signifikante Differenz bezüglich ereignisfreier OS-Raten in den Studienarmen gezeigt werden konnte [48]. Die Wichtigkeit einer kompletten Remission nach Chemotherapie im Hinblick auf das Überleben wurde von Vose *et al.* gezeigt, die Patienten mit diffusen aggressiven NHL mit erstem Rezidiv und sekundärer kompletter Remission beurteilten [49]. Patienten mit kompletter Remission hatten eine 3-Jahres PFS (progression free survival) von 38 % verglichen mit 28 % bei Patienten ohne komplette Remission [49].

Bei Patienten mit refraktärem Leiden sind die Resultate nach HDC und ASCT schlecht [50]. Obwohl Patienten mit refraktärem NHL nach initialer Therapie oft auf ASCT ansprachen, entwickelten sie häufig schnell ein Rezidiv [51]. Weniger als ein Drittel der Patienten, die nach primärer Chemotherapie keine komplette Remission



erreicht hatten, wurden mit HDC und ASCT ohne IF-RT von ihrer Krankheit geheilt [52]. Die zwei randomisierten Tests, welche keinen Nutzen für HDC und ASCT aufzeigen konnten, hatten Patienten ohne CR berücksichtigt und hatten auch keine IF-RT [42, 43]. Die Studie von Santini *et al.*, in der 75 % eine CR erreichten, zeigte jedoch einen Vorteil in Bezug auf PFS für ASCT in der Subgruppenanalyse von Intermediär- und Hochrisikopatienten [43]. Die Chemosensitivität scheint also eine bedeutende Rolle bei der gesamten Langzeit-DFS (disease-free survival) von Patienten mit aggressivem Lymphom nach ASCT zu spielen. Somit lässt sich postulieren, dass diese Resultate von randomisierten Studien darauf hindeuten, dass IF-RT vor allem für Patienten ohne CR nach HDC bedeutend sein könnte.

Des Weiteren scheint der IPI eine wichtige Rolle zu spielen. Während Patienten mit Hochrisiko-IPI-Score scheinbar einen Nutzen aus der aggressiven Therapie mit HDC und ASCT zogen [25], profitierten Patienten mit tiefem IPI weniger von einer ASCT [53]. Bei rezidierten oder fortgeschrittenen follikulären Lymphomen haben zwei randomisierte Phase III-Studien beim Vergleich von ASCT mit konventioneller Chemotherapie einen Nutzen für ASCT im Bezug auf progressionsfreies Überleben und OS gezeigt [54, 55]. Die Studie von Lenz *et al.* beinhaltete TBI (12 Gy) und in der Studie von Schouten *et al.* wurde IF-RT bei residuellen Bulkmanifestationen eingesetzt. Langzeitbeobachtungen bei low-grade NHL zeigten vielversprechende Resultate [56]. Bei follikulären Lymphomen im Stadium III führte kombinierte Behandlung mit IF-RT zu 81 % CR und 5-Jahres rezidivfreiem Überleben von 52 % [32].

## **5.6. Bias**

Ein potentieller Selektions-Bias, wie aus den demographischen Merkmalen in Tabelle 5 ersichtlich, ist die grössere Anzahl an bestrahlten Patienten mit Bulkmanifestation. Die Erklärung hierfür ergibt sich aus der Tatsache, dass Bulk-Manifestation als Indikation für eine lokale Bestrahlung gilt [9]. Bulk stellt somit ein Therapie-Bias dar. Die beiden Gruppen blieben aber in Bezug auf Alter, Geschlecht, IPI-Score und Therapie-Antwort ausgewogen.

Das häufigere Auftreten von Hochrisiko-Patienten in der Gruppe mit IF-RT ist bei vergleichbaren IPI in beiden Gruppen am ehesten auf den ECOG-Score zurückzuführen. Die genaue Auszählung ergibt in der Gruppe mit RT 60 % (9 Patienten) mit ECOG von 2 oder mehr, während in der Gruppe ohne RT 40 % (6 Patienten) einen ECOG von 2 oder mehr aufweisen. Jedenfalls spricht die bessere Lokal- und Regionalkontrolle bei vergleichbarer Toxizität gerade bei Patienten mit höherem ECOG zu Gunsten der konsolidierenden RT.

## **5.7. Konklusion**

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass eine zusätzliche konsolidierende IF-RT nach HDC bei fortgeschrittenen und aggressiven NHL hoch effektiv in der Verhinderung von Lokalrezidiven ist. Dies ist am ehesten sichtbar, wenn nach Induktions- und Hochdosis-Chemotherapie keine CR erreicht wird. Obwohl die OS durch additive IF-RT in dieser Studie nicht signifikant verbessert wurde, ist die Verlängerung der Remissionsdauer – unter anderem auf Grund besserer Lebensqualität bei krankheitsfreiem Überleben - ein in gewissen Situationen lohnenswertes Ziel besonders für Patientengruppen mit loko-regionalem Hochrisiko (vor allem bei niedriggradigen Lymphomen). Moderne RT und kleine Behandlungsvolumina tragen ihrerseits zur Minimierung der Langzeittoxizität bei. Heutzutage integrieren viele Zentren konsolidierende IF-RT vor oder nach HDC/ASCT in die Therapie. Es sind jedoch grössere prospektive Untersuchungen mit hoch konformaler Bestrahlung von Lymphknotenstationen mit erhöhtem Risiko für

lokale Rezidive zur definitiven Klärung der Rolle von IF-RT im Setting einer intensivierten Therapie nötig.

## 6. Literaturverzeichnis

1. *lymphoma research foundation*. [cited 2004-10-08]; Available from: [www.lymphoma.org](http://www.lymphoma.org).
2. *National Cancer Institute sponsored study of classifications of Non-Hodgkin's lymphomas: summary and description of a working formulation for clinical usage. The Non-Hodgkin's Lymphoma Pathologic Classification Project*. Cancer, 1982. **49**(10): p. 2112-35.
3. Kurrer M, *Übersicht über WHO- (und IWF-) Klassifikation der Non-Hodgkin-Lymphome*.: Zürich.
4. Lütolf UM, e.a., *Skriptum Radio-Onkologie*. 1999. p. 112-116.
5. Johnston L. *Common multi-drug regimens* (taken from Appendix E of "Non-Hodgkin's Lymphomas: Making Sense of Diagnosis, Treatment, and Options"). 2004 [cited 2004-12-14]; Available from: [www.patientcenters.com/lymphoma/news/nhl6.htm](http://www.patientcenters.com/lymphoma/news/nhl6.htm).
6. Gregory SA, T.L., *Chemotherapy dose intensity in non-Hodgkin's lymphoma: is dose intensity an emerging paradigm for better outcomes?* Ann Oncol, 2005. **16**(9): p. 1413-24.
7. Glick JH, K.K., Earle J, et al., *An ECOG randomized phase III trial of CHOP vs. CHOP + radiotherapy (XRT) for intermediate grade early stage non-Hodgkin's lymphoma*. Proc Am Soc ASCO, 1995. **39**(14): p. 1221a.
8. Miller TP, D.S., Cassady JR, et al., *Chemotherapy alone compared with chemotherapy plus radiotherapy for localized intermediate- and high-grade non-Hodgkin's lymphoma*. N Engl J Med, 1998. **339**(1): p. 21-6.
9. Aviles A, D.S., Nambo MJ, et al., *Adjuvant radiotherapy to sites of previous bulky disease in patients stage IV diffuse large cell lymphoma*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1994. **30**(4): p. 799-803.
10. Lamb DS, H.G., Easterling MJ, et al., *Localised grade 2 non-Hodgkin's lymphoma: results of treatment with radiotherapy (BNLI Report No. 24)*. Clin Radiol 1984. **35**(4): p. 253-60.
11. Carde P, B.J., van Glabbeke M, et al., *Combined radiotherapy-chemotherapy for early stages non-Hodgkin's lymphoma: The 1975-1980 EORTC controlled lymphoma trial*. Radiother Oncol 1984. **2**(4): p. 301-12.
12. Martens C, H.D., Wells WA, et al., *Outcome of hyperfractionated radiotherapy in chemotherapy-resistant Non-Hodgkin's lymphoma*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2006. **64**(4): p. 1183-7.
13. Wadhwa P, S.D., Schenkein D, Lazarus M., *Should involved-field radiation therapy be used as an adjunct to lymphoma autotransplantation?* Bone Marrow Transplant., 2002. **29**(3): p. 183-9.
14. Schenkein DP, B.T., Morr J, et al., *Involved-field radiation therapy as an adjunct to the autotransplant preparative regimen for lymphoma*.
15. Fisher RI, G.E., Dahlberg S, et al., *Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma*. N Engl J Med, 1993. **328**(14): p. 1002-6.

16. Lee AY, C.J., Klimo P, et al., *Late relapse in patients with diffuse large-cell lymphoma treated with MACOP-B*. J Clin Oncol, 1997. **15**(5): p. 1745-53.
17. Oken MM, C.R., Tormey DC, et al., *Toxicity and response criteria of The Eastern Cooperative Oncology Group*. Am J Clin Oncol, 1982. **5**(6): p. 649-55.
18. *A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project*. N Engl J Med, 1993. **329**(14): p. 987-94.
19. Freedman AS, G.J., Nadler LM,, *High-dose therapy and autologous stem cell transplantation in follicular Non-Hodgkin's lymphoma*. Leuk Lymphoma, 1998. **28**(3-4): p. 219-230.
20. Horning SJ, *High-dose therapy and transplantation for low-grade lymphoma*. Hematol Oncol Clin North Am, 1997. **11**(5): p. 919-935.
21. Rohatiner AZ, e.a., *Myeloablative therapy with autologous bone marrow transplantation as consolidation therapy for recurrent follicular lymphoma*. J Clin Oncol, 1994. **12**(6): p. 1177-1184.
22. Dreyling M, e.a., *Early consolidation by myeloablative radiochemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in first remission significantly prolongs progression-free survival in mantle-cell lymphoma: results of a prospective randomized trial of the European MCL Network*. Blood, 2005. **105**(7): p. 2677-2684.
23. Philip T, e.a., *Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma*. N Engl J Med, 1995. **333**(23): p. 1540-5.
24. Lister TA, *High-dose therapy for follicular lymphoma revisited: not if, but when?* J Clin Oncol, 2003. **21**(21): p. 3894-96.
25. Shipp MA, e.a., *International Consensus Conference on High-Dose Therapy with Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Aggressive Non-Hodgkin's Lymphomas: report of the jury*. J Clin Oncol, 1999. **17**(1): p. 423-9.
26. Kaiser U, U.I., Abel U, et al., *Randomized study to evaluate the use of high-dose therapy as part of primary treatment for "aggressive" lymphoma*. J Clin Oncol, 2002. **20**(22 ): p. 4413-9.
27. Martelli M, G.F., De Renzo A, et al., *Early autologous stem-cell transplantation versus conventional chemotherapy as front-line therapy in high-risk, aggressive non-Hodgkin's lymphoma: an Italian multicenter randomized trial*. J Clin Oncol, 2003. **21**(7): p. 1255-62.
28. Haioun C, e.a., *Survival benefit of high-dose therapy in poor-risk aggressive non-Hodgkin's lymphoma: final analysis of the prospective LNH87-2 protocol--a groupe d'Etude des lymphomes de l'Adulte study*. J Clin Oncol, 2000. **18**(16): p. 3025-30.
29. Santini G, C.P., Chisesi T, et al. , *Autologous bone marrow transplantation for advanced stage adult lymphoblastic lymphoma in first complete remission. A pilot study of the non-Hodgkin's Lymphoma Co-operative Study Group (NHLCSG)*. Bone Marrow Transplant, 1989. **4**(4): p. 399-404.
30. Rapoport AP, M.B., Sarkodee-Adoo C, et al., *Autotransplantation for advanced lymphoma and Hodgkin's disease followed by post-transplant rituxan/GM-CSF or radiotherapy and consolidation chemotherapy*. Bone Marrow Transplant., 2002. **29**(4): p. 303-12.

31. Wilder DD, O.J., Jain VK., *A multicenter trial of infusional etoposide, doxorubicin, and vincristine with cyclophosphamide and prednisone (EPOCH) in patients with relapsed non-Hodgkin's lymphoma.* Clin Lymphoma, 2001. **1**(4): p. 285-92.
32. Mc Laughlin P, F.L., Velasquez WS, et al., *Stage III follicular lymphoma: durable remissions with a combined chemotherapy-radiotherapy regimen.* J Clin Oncol, 1987. **5**(6): p. 867-74.
33. Young RC, L.D., Glatstein E, et al., *The treatment of indolent lymphomas: watchful waiting v aggressive combined modality treatment.* . Semin Hematol, 1988. **25**(2 Suppl. 2): p. 11-6.
34. Horwitz SM, N.R., Blume KG, et al., *Rituximab as adjuvant to high-dose therapy and autologous hematopoietic cell transplantation for aggressive non-Hodgkin lymphoma.* Blood, 2004. **103**(3): p. 777-83.
35. Horning SJ, W.E., Kim K, et al., *Chemotherapy with or without radiotherapy in limited-stage diffuse aggressive non-Hodgkin's lymphoma: Eastern Cooperative Oncology Group study 1484.* J Clin Oncol, 2004. **22**(15): p. 3032-8.
36. Reyes F, L.E., Ganem G, et al., *ACVBP versus CHOP plus radiotherapy for localized aggressive lymphoma.* N Engl J Med, 2005. **352**(12): p. 1197-205.
37. Friedberg JW, N.D., Monson E, et al., *The impact of external beam radiation therapy prior to autologous bone marrow transplantation in patients with non-Hodgkin's lymphoma.* . Biol Blood Marrow Transplant., 2001. **7**(8): p. 446-53.
38. Mundt AJ, W.S., Hallahan D., *High dose chemotherapy and stem cell rescue for aggressive non-Hodgkin's lymphoma: pattern of failure and implications for involved-field radiotherapy.* . Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1997. **39**(3): p. 617-25.
39. Rapoport AP, L.R., Constine LS, et al., *Autotransplantation for relapsed or refractory non-Hodgkin's lymphoma (NHL): long-term follow-up and analysis of prognostic factors.* . Bone Marrow Transplant., 1997. **19**(9): p. 883-90.
40. Cairoli R, G.G., Tedeschi A, et al., *Efficacy of an early intensification treatment integrating chemotherapy, autologous stem cell transplantation and radiotherapy for poor risk primary mediastinal large B cell lymphoma with sclerosis.* Bone Marrow Transplant., 2002. **29**(6): p. 473-7.
41. Gianni AM, B.M., Siena S, et al., *High-dose chemotherapy and autologous bone marrow transplantation compared with MACOP-B in aggressive B-cell lymphoma.* N Engl J Med, 1997. **336**(18): p. 1290-7.
42. Kluin-Nelemans HC, Z.V., Anastasopoulou A, et al., *Standard chemotherapy with or without high-dose chemotherapy for aggressive non-Hodgkin's lymphoma: randomized phase III EORTC study.* . J Natl Cancer Inst, 2001. **93**(1): p. 22-30.
43. Santini G, S.L., Leoni P, et al., *VACOP-B versus VACOP-B plus autologous bone marrow transplantation for advanced diffuse non-Hodgkin's lymphoma: results of a prospective randomized trial by the non-Hodgkin's Lymphoma Cooperative Study Group.* . J Clin Oncol, 1998. **16**(8): p. 2796-802.
44. Gisselbrecht C, L.E., Molina T, et al., *Shortened first-line high-dose chemotherapy for patients with poor-prognosis aggressive lymphoma.* J Clin Oncol, 2002. **20**(10): p. 2472-9.

45. Milpied N, D.E., Gaillard F, et al., *Initial treatment of aggressive lymphoma with high-dose chemotherapy and autologous stem-cell support*. N Engl J Med, 2004. **350**(13): p. 1287-95.
46. Verdonck LF, v.P.W., Hagenbeek A, et al., *Comparison of CHOP chemotherapy with autologous bone marrow transplantation for slowly responding patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma*. N Engl J Med, 1995. **332**(16): p. 1045-51.
47. Haioun C, L.E., Gisselbrecht C, et al., *Benefit of autologous bone marrow transplantation over sequential chemotherapy in poor-risk aggressive non-Hodgkin's lymphoma: updated results of the prospective study LNH87-2. Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte*. J Clin Oncol, 1997. **15**(3): p. 1131-7.
48. Haioun C, L.E., Gisselbrecht C, et al., *Comparison of autologous bone marrow transplantation with sequential chemotherapy for intermediate-grade and high-grade non-Hodgkin's lymphoma in first complete remission: a study of 464 patients. Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte*. J Clin Oncol, 1994. **12**(12): p. 2543-51.
49. Vose JM, R.D., Tao-Wu J, et al., *Autologous transplantation for diffuse aggressive non-Hodgkin lymphoma in first relapse or second remission*. Biol Blood Marrow Transplant., 2004. **10**(2): p. 116-27.
50. Kewalramani T, Z.A., Hedrick EE, et al., *High-dose chemoradiotherapy and autologous stem cell transplantation for patients with primary refractory aggressive non-Hodgkin lymphoma: an intention-to-treat analysis*. Blood, 2000. **96**(7): p. 2399-404.
51. Armitage JO, *Bone marrow transplantation*. N Engl J Med, 1994. **330**(12): p. 827-38.
52. Rodriguez J, C.M., Gutierrez A, et al., *Autologous stem-cell transplantation in diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma not achieving complete response after induction chemotherapy: the GEL/TAMO experience*. Ann Oncol, 2004. **15**(10): p. 1504-9.
53. Hamlin PA, Z.A., Kewalramani T, et al., *Age-adjusted International Prognostic Index predicts autologous stem cell transplantation outcome for patients with relapsed or primary refractory diffuse large B-cell lymphoma*. Blood, 2003. **102**(6): p. 1989-96.
54. Lenz G, D.M., Schiegnitz E, et al., *Myeloablative radiochemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in first remission prolongs progression-free survival in follicular lymphoma: results of a prospective, randomized trial of the German Low-Grade Lymphoma Study Group*. Blood, 2004. **104**(9): p. 2667-74.
55. Schouten HC, Q.W., Kvaloy S, et al., *High-dose therapy improves progression-free survival and survival in relapsed follicular non-Hodgkin's lymphoma: results from the randomized European CUP trial*. J Clin Oncol, 2003. **21**(21 ): p. 3918-27.
56. Laudi N, A.M., Burns LJ, et al., *Long-term follow-up after autologous hematopoietic stem cell transplantation for low-grade non-Hodgkin lymphoma*. Biol Blood Marrow Transplant, 2005. **11**(2): p. 129-35.

## **6.1. Tabellen- und Abbildungsverzeichnis**

- Tabelle 1: Übersicht über WHO- und IWF-Klassifikation
  - Tabelle 2: Stadieneinteilung der NHL nach Ann Arbor
  - Tabelle 3: Therapeutisches Vorgehen im Überblick
  - Tabelle 4: Therapiemöglichkeiten und Stellenwert der lokalen/systemischen Kontrolle
  - Tabelle 5: Demographische Merkmale der Studienpopulation
  - Tabelle 6: Übersicht der vom NHL befallenen Körperregionen
  - Tabelle 7: Radiotherapie: Region und Fraktionierung
  - Tabelle 8: Eingesetzte Chemotherapie- und Hochdosis-Chemotherapie-
  - Tabelle 9: Internationaler prognostischer Index (IPI) in den beiden Kohorten
- 
- Abbildung 1a: International Prognostic Index für die aggressiven NHL: Risikofaktoren
  - Abbildung 1b: International Prognostic Index für die aggressiven NHL: Prognose
  - Abbildung 2: Overall Survival mit bzw. ohne konsolidierende RT
  - Abbildung 3: Rezidivfreie Zeit mit bzw. ohne konsolidierende RT
  - Abbildung 4: Lokalkontrolle mit bzw. ohne konsolidierende RT
  - Abbildung 5: Regionale Kontrolle mit bzw. ohne konsolidierende RT
  - Abbildung 6: Systemische Kontrolle mit bzw. ohne konsolidierende RT



## **7. Verdankungen**

- Dr. med. Christian Taverna, Oberarzt Medizinische Onkologie Universitätsspital Zürich bzw. Leitender Arzt Medizinische Onkologie, Kantonsspital Münsterlingen seit 2006
- Dr. med. Christoph Oehler, Assistenzarzt Radio-Onkologie, Universitätsspital Zürich bzw. Postdoktorand am Labor für molekulare Radiobiologie, Universitätsspital Zürich und Sloan-Kettering Cancer Center, New York (ab 2007)
- Dr. med. Laura Negretti, Assistenzärztin Radio-Onkologie, Universitätsspital Zürich
- Frau Nelly Plisch, Sekretärin Medizinische Onkologie, Universitätsspital Zürich
- Angestellte des Medizinisch-Onkologischen und Radio-Onkologischen Archivs am Universitätsspital Zürich

## 8. Curriculum Vitae

Name : Nadine Marion Stanek

Geburtsdatum: 03.11.1978 in Zürich/ZH

Heimatort: Zürich/ZH

Zivilstand: ledig

Ausbildung:	ab 10/2008	Assistenzärztin Innere Medizin, Spital Limmattal
	02/2006-03/2008	Assistenzärztin Innere Medizin, Spital Linth
	10/2005	Staatsexamen an der Universität Zürich
	10/1999-10/2005	Studium der Humanmedizin an der Universität Zürich
	10/1998-10/1999	Studium der Biologie an der Universität Zürich mit Ablegen und Bestehen der 1. Vorprüfung
	08/1991-01/1998	Kantonsschule Limmattal in Urdorf/ZH, Matura Typ B
	03/1985-07/1991	Primarschule in Urdorf/ZH